

## Revisión

### TREATMENT OF GRAVES' OPHTHALMOPATHY

Graves' ophthalmopathy, the main extrathyroidal feature of Graves' disease, is an autoimmune condition. In most patients, ophthalmopathy is mild and only supportive measures are needed, but if the disease is moderate or severe the appropriate treatment remains controversial. Several aspects of the pathogenesis are not elucidated and this makes it difficult the design of specific treatments. Immunosuppressive therapies are only effective in two thirds of the cases. Anyway, the current treatment of Graves' ophthalmopathy relies on the use of glucocorticoids, orbital irradiation and surgery. The choice of the therapeutical approach will depend on the activity and the severity of the ophthalmopathy.

*Key words:* Graves' ophthalmopathy. Thyroid-associated ophthalmopathy. Ophthalmopathy. Orbitopathy. Thyroid.

## Tratamiento de la oftalmopatía tiroidea

MIGUEL AGUIRRE SÁNCHEZ-COVISA

*Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital General de Ciudad Real. Ciudad Real. España.*

La oftalmopatía tiroidea, que constituye la principal manifestación extratiroidea de la enfermedad de Graves-Basedow, es una enfermedad de naturaleza autoinmunitaria. En la mayoría de los casos suele ser leve, no precisándose más que medidas de apoyo, pero si la enfermedad es moderada o grave, la elección del tratamiento sigue siendo un tema controvertido. El desconocimiento de distintos aspectos de la etiopatogenia dificulta el desarrollo de tratamientos etiopatogénicos específicos. Los tratamientos inmunodepresores sólo consiguen resultados en dos tercios de los pacientes. Con todo ello, hoy por hoy el tratamiento de la oftalmopatía tiroidea sigue basándose en el uso de los glucocorticoides, la radioterapia orbitaria, la combinación de ambos y la cirugía de la órbita. La elección de una de estas modalidades de tratamiento dependerá en cada caso de la actividad y de la intensidad de la oftalmopatía.

*Palabras clave:* Oftalmopatía de Graves. Oftalmopatía tiroidea. Oftalmopatía. Orbitopatía. Tiroides.

### INTRODUCCIÓN

La oftalmopatía tiroidea (OT) u orbitopatía tiroidea es un trastorno inflamatorio de la órbita que constituye la principal manifestación extratiroidea de la enfermedad de Graves-Basedow. En la literatura médica anglosajona se suele designar como oftalmopatía de Graves, dado que en la gran mayoría de los casos se asocia a esa enfermedad tiroidea. Sin embargo, no es exclusiva de ella, ya que en una pequeña proporción de casos puede asociarse a una tiroiditis de Hashimoto o presentarse en personas sin evidencia clínica de disfunción tiroidea (enfermedad de Graves-Basedow eutiroidea o latente)<sup>1</sup>.

La prevalencia de la OT clínicamente manifiesta en la enfermedad de Graves-Basedow se ha cifrado entre un 20 y un 50%, según los estudios<sup>2,3</sup>, pero mediante técnicas de imagen como la ecografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética se llega a demostrar la existencia de oftalmopatía subclínica en la mayoría de estos pacientes<sup>2</sup>.

En general, la OT suele tener una evolución favorable; en un estudio prospectivo, se encontró una mejoría espontánea en casi dos tercios de los pacientes, en un 22% se mantuvo estable y empeoró en un 13,5%<sup>4</sup>. La mayoría de las veces, la clínica de la OT es leve o moderada, y sólo un 3 a un 5% de los pacientes desarrolla una oftalmopatía grave que puede llegar a poner en peligro la visión<sup>5</sup>.

Correspondencia: Dr. M. Aguirre Sánchez-Covisa  
Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital General de Ciudad Real.  
C/ Tomelloso, s/n. 13005 Ciudad Real. España.  
Correo electrónico: maguirresc@mixmail.com

Manuscrito recibido el 3-2-2006 y aceptado para su publicación el 27-3-2006.

No obstante, la regresión espontánea de las manifestaciones oculares no siempre es completa, y pueden quedar secuelas estéticas que llegan a plantear problemas psicológicos así como molestias persistentes. Se ha comprobado que incluso formas leves de OT repercuten negativamente sobre la calidad de vida de los pacientes<sup>6,7</sup>.

En la mayoría de los casos, la OT se manifiesta al mismo tiempo que el hipertiroidismo o después de él, pero en casi un 20% de los pacientes puede preceder al cuadro de hipertiroidismo clínico<sup>1</sup>, lo que puede dificultar el diagnóstico. Su evolución es en gran medida independiente de la situación tiroidea, aunque tiende a ser peor en pacientes con hipertiroidismo mal controlado o con hipotiroidismo yatrogénico<sup>5,8</sup>.

## PATOGENIA

Aunque los conocimientos sobre la patogenia de la OT son aún limitados, está aceptado que se trata de una enfermedad autoinmunitaria<sup>9</sup>. Esta asunción se basa fundamentalmente en varios puntos: *a)* en todos los pacientes se encuentra alguna anomalía inmunológica en el tiroides, incluso en aquellos que no presentan hipertiroidismo por enfermedad de Graves-Basedow o tiroiditis de Hashimoto<sup>10</sup>; *b)* es frecuente la respuesta a tratamientos inmunodepresores, y *c)* suele haber una cercanía en el tiempo entre la aparición del hipertiroidismo y la de la OT<sup>11</sup>.

La hipótesis patogénica actualmente más aceptada establece que el sistema inmunológico reconoce uno o varios antígenos comunes al tiroides y a los tejidos orbitarios. Si bien este antígeno responsable de la respuesta autoinmunitaria no está identificado, muchos datos apuntan a que se trata del receptor de la TSH: *a)* los fibroblastos orbitarios expresan receptores de TSH<sup>12</sup>; *b)* la prevalencia de la OT entre los pacientes con hipertiroidismo por enfermedad de Graves-Basedow es tanto mayor cuanto más altas son las concentraciones de anticuerpos antirreceptor de TSH<sup>13</sup>, y *c)* la actividad y la gravedad de la OT se relacionan directamente con las concentraciones de anticuerpos antirreceptor de TSH<sup>14</sup>. Además del receptor de TSH, se han señalado otros antígenos como posibles implicados en la patogenia de la OT, destacando entre ellos la porción terminal del factor de transmisión FOXP1 conocida como proteína G2s, la subunidad flavoproteica de la succinato deshidrogenada mitocondrial y el colágeno tipo XIII<sup>15</sup>. Sin embargo, tampoco puede descartarse que la presencia de estos antígenos en el contexto de la OT sea consecuencia de ésta y que estos antígenos sólo sean marcadores de la inflamación orbitaria y no causa de ella.

La probable secuencia de los acontecimientos patogénicos es la siguiente: *a)* células T dirigidas contra el/los antígeno(s) orbitario(s) aún no bien identificado(s) (probablemente el receptor de TSH) llegan a la órbita y se unen a los fibroblastos orbitarios que ex-

presan este(os) antígeno(s) compartido(s) con el tiroides; *b)* Estos linfocitos T liberan citocinas (entre ellas, el interferón- $\gamma$ , la interleucina-1 $\alpha$ , el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  y el factor del crecimiento transformador- $\beta$ ) que inducen la producción de glucosaminglicanos por parte de los fibroblastos así como la síntesis de proteínas inmunomoduladoras implicadas en el reclutamiento de células T por parte de los fibroblastos orbitarios<sup>16</sup>; *c)* se produce la diferenciación de una subpoblación de fibroblastos orbitarios en adipocitos<sup>17</sup>, y *d)* el edema debido a la retención de agua por parte de los glucosaminglicanos y el incremento de la cantidad de grasa provocan un aumento del contenido orbitario que dará lugar a muchas de las manifestaciones clínicas de la OT<sup>18</sup>.

Es interesante señalar que los agonistas de los receptores  $\gamma$  y activados por el proliferador de los peroxisomas, como las tiazolidinedionas, estimulan la adipogénesis de los preadipocitos orbitarios de pacientes con enfermedad de Graves-Basedow, y se ha comunicado el caso de un paciente con diabetes mellitus tipo 2 que al ser tratado con pioglitazona presentó una exacerbación de su OT. Esto ha llevado incluso a considerar a la OT como una contraindicación para el uso de tiazolidinedionas<sup>19</sup>.

## FACTORES FAVORECEDORES

Hasta la fecha no se ha conseguido identificar ningún gen específicamente asociado a la OT. En cambio, sí existe una clara relación con factores ambientales, de los cuales el hábito de fumar es el más destacado. La OT es más frecuente entre los pacientes con enfermedad de Graves-Basedow que son o han sido fumadores que entre los que nunca lo han sido<sup>20</sup>; el riesgo de desarrollar la OT es tanto mayor cuanto mayor es el número de cigarrillos que se fuma<sup>21</sup> y existe una relación directa entre la cantidad de tabaco que se fuma y la intensidad de la afectación ocular<sup>22</sup>. Por si fuera poco, el tabaquismo disminuye la eficacia del tratamiento inmunodepresor y aumenta el riesgo de que empeore la OT tras el tratamiento con yodo radioactivo<sup>23</sup>. La relación entre tabaquismo y OT puede deberse a una síntesis orbitaria mayor de glucosaminglicanos en respuesta a la hipoxia relativa inducida por el tabaco, a su efecto irritativo directo y, posiblemente también a un aumento en la producción de radicales libres<sup>24</sup>.

Además del tabaquismo, también se han señalado como factores de riesgo para el desarrollo o la progresión de la OT, el tratamiento con yodo radioactivo y la falta de control de la función tiroidea. Dos estudios aleatorizados en pacientes con enfermedad de Graves-Basedow mostraron que existía un riesgo mayor de desarrollo o empeoramiento de la OT cuando la opción utilizada para tratar el hipertiroidismo era la administración de yodo radioactivo<sup>25,26</sup>. Sin embargo, se han encontrado errores de método en los 2 estudios

señalados que ponen en entredicho sus resultados, y, de hecho, otros estudios no han encontrado esa relación entre el tratamiento con radioyodo y el desarrollo de la OT; se ha considerado incluso que la posible progresión de la OT tras recibir yodo radioactivo puede ser simplemente casual, como reflejo de la historia natural de la enfermedad<sup>27</sup>. Se trata, pues, de un tema controvertido. Hay acuerdo en que hay factores que pueden contribuir a una repercusión negativa en el tratamiento con radioyodo sobre la OT como el tabaquismo<sup>23</sup>, la existencia previa de oftalmopatía<sup>26</sup> o concentraciones muy elevadas de  $T_3$ <sup>25</sup>; en estos casos la administración de corticoides puede prevenir la OT<sup>28</sup>. Por ello, el temor a provocar o empeorar una OT no debe considerarse una contraindicación para el uso del radioyodo en el hipertiroidismo por enfermedad de Graves-Basedow<sup>29</sup>.

Distintos estudios sugieren que la disfunción tiroidea, tanto el hiper como el hipotiroidismo, puede influir negativamente sobre la OT<sup>30</sup>, y por ello se debe restaurar la normofunción tiroidea lo antes posible<sup>31</sup>.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas más comunes consisten en irritación con sensación de arenilla en los ojos, lagrimeo, fotofobia, visión borrosa y sensación de presión o incluso dolor en la zona retrobulbar. El síntoma más temprano de afectación muscular es la incapacidad para leer por tiempos prolongados, con fatiga e incomodidad, y los pacientes refieren visión borrosa, no siendo conscientes de la existencia de diplopia; si progresa la enfermedad, aumenta la restricción de la motilidad, que se puede acompañar de dolor con los movimientos oculares, y el sujeto se hace consciente de la diplopia<sup>32</sup>. Pueden afectarse las glándulas lacrimales y llegar a fibrosarse, pasando de un lagrimeo exagerado a un síndrome de ojo seco. En los casos graves, en que se afecta el nervio óptico por compresión, los síntomas propios de esta neuropatía óptica son la disminución de la agudeza visual, la pérdida de la visión cromática, la reducción del campo visual y el defecto pupilar aferente; en casos extremos, se puede llegar a la ceguera.

En la exploración, los signos que podemos encontrar son múltiples, desde la retracción palpebral hasta el más llamativo, que es la protrusión del globo ocular o exoftalmos, en que el globo ocular es empujado hacia delante por el contenido orbitario aumentado, gracias a lo cual se alivia la presión intraorbitaria. El exoftalmos suele ser bilateral y asimétrico; en casos extremos, se puede llegar a la subluxación del globo ocular. Otros posibles hallazgos exploratorios son el edema palpebral, el edema periorbitario, la hiperemia palpebral, la inyección conjuntival, el edema de la conjuntiva o quemosis y el estrabismo debido a la disfunción de los músculos extraoculares. Como consecuencia del exoftalmos y de la retracción palpebral, puede presentarse el cierre incompleto de los párpados

durante el sueño, fenómeno que se conoce como lagofthalmos, o puede hallarse una queratitis como consecuencia de la exposición continua de la córnea, pudiendo llegar a producirse úlceras corneales. En ocasiones, el edema periorbitario puede enmascarar el exoftalmos. El aumento de tejido graso que se produce en la órbita también puede manifestarse en las regiones periorbitaria y palpebral, y es muy característico de los pacientes con OT una hipertrofia de la grasa suborbitaria del párpado superior.

En los casos excepcionales de muy mala evolución, la ceguera puede ocurrir a causa de una ulceración o una infección de la córnea secundarias al cierre palpebral incompleto o bien a una isquemia del nervio óptico por compresión vascular debido al aumento de la presión intraorbitaria<sup>33</sup>.

## TRATAMIENTO

Al desconocerse aún muchos vericuetos de la patogenia de la OT, no se puede diseñar un tratamiento etiopatogénico específico, que sólo es posible si se aclaran los eventos iniciales del ataque autoinmunitario<sup>18</sup>. Por ello, hoy por hoy, aunque se ha avanzado en el conocimiento de la enfermedad y se ha ido acumulando experiencia terapéutica, lo cierto es que las líneas generales de tratamiento distan poco de las aplicadas hace 30 o 40 años. Aunque están abiertas distintas líneas de investigación y hay nuevos tratamientos potenciales en estudio, las terapias utilizadas en la actualidad se pueden circunscribir a 3 grupos: *a*) glucocorticoides y fármacos inmunodepresores; *b*) radioterapia orbitaria, y *c*) cirugía.

### Glucocorticoides

Los glucocorticoides siguen constituyendo el pilar del tratamiento de la OT. Su uso se fundamenta no sólo en sus efectos antiinflamatorios sino también en su capacidad inmunodepresora cuando se utilizan a dosis altas<sup>34</sup>. La respuesta del exoftalmos a los corticoides suele ser pobre, pero en cambio sí se suele conseguir mejoría a nivel de tejidos blandos y de músculos extraoculares, así como en la agudeza visual en casos de neuropatía óptica<sup>35</sup>.

La administración local de glucocorticoides mediante inyecciones subconjuntivales o retrobulbares se ha mostrado poco eficaz. No obstante, recientemente se han comunicado buenos resultados, con clara mejoría de la disfunción de los músculos extraoculares, tras inyecciones intrabulbares de triamcinolona<sup>36</sup> o inyectando directamente metilprednisolona en los músculos extraoculares<sup>37</sup>.

La vía clásica de administración ha sido la oral, utilizando una pauta descendente progresiva partiendo de dosis elevadas, incluso superiores a 80 mg diarios de prednisolona o equivalente<sup>38</sup>. Pero la incidencia de efectos secundarios es importante<sup>39</sup> y además no es infrecuente que se reactive la oftalmopatía al disminuir

las dosis o suspender el tratamiento. Los corticoides orales consiguen una mejoría significativa de la clínica ocular en alrededor de dos tercios de los casos y son capaces también de prevenir la aparición o el empeoramiento de la OT en pacientes tratados con yodo radioactivo. A título indicativo, una pauta de corticoterapia oral puede consistir en empezar con 60 mg diarios de prednisona durante 2 semanas, continuar con 40 mg diarios otras 2 semanas, y luego 30 mg diarios durante 4 semanas, 20 mg diarios otras 4 semanas y luego una reducción progresiva hasta la retirada al cabo de otras 8 semanas.

La administración intravenosa de los glucocorticoides se ha mostrado más eficaz y más segura que la oral<sup>40-42</sup>. La tasa de respuesta a metilprednisolona intravenosa es del 77%<sup>5</sup>. Además, el efecto de la metilprednisolona por vía intravenosa es muy rápido, ya que disminuye la inflamación y consigue una notable mejoría de la neuropatía óptica en el transcurso de 1 a 2 días<sup>43</sup>. Una pauta sencilla de tratamiento con corticoides intravenosos es administrar bolos de 1 g de metilprednisolona en 250 ml de suero fisiológico, a pasar en 60 a 90 min, durante 3 días consecutivos y repetirlos una semana después; otra pauta consiste en 4 ciclos de 2 infusiones de 15 mg de metilprednisolona/kg a días alternos separados entre sí 2 semanas y luego otros 4 ciclos similares pero con una dosis de 7,5 mg/kg<sup>42</sup>. Para disminuir la morbilidad potencial de los glucocorticoides intravenosos, se recomienda no sobrepasar una dosis total de 6 g de metilprednisolona, vigilar la función hepática y administrar glucocorticoides orales a bajas dosis durante unas pocas semanas tras completar el tratamiento intravenoso<sup>44</sup>.

### Radioterapia orbitaria

El fundamento de su uso es, además de su efecto antiinflamatorio, el hecho de que los linfocitos que infiltran la órbita y los fibroblastos orbitarios son muy sensibles a la radiación ionizante<sup>45</sup>.

Distintos estudios han mostrado que la radioterapia orbitaria consigue una tasa de respuesta cercana al 55 o 65%<sup>46-48</sup>, siendo, pues, su eficacia similar a la de la prednisona oral<sup>49</sup>. La combinación de la radioterapia orbitaria con corticoides a dosis altas se ha mostrado más eficaz que cada uno de estos tratamientos por separado<sup>50-53</sup>. Sin embargo, un estudio reciente, aleatorizado y doble ciego, concluye que la radioterapia orbitaria no consigue una mejoría significativa de la OT<sup>54</sup>, proyectando una sombra de duda sobre la utilidad de esta terapia. También se ha criticado a este estudio señalando que muchos de los pacientes incluidos tenían características como larga evolución de la orbitopatía, tratamientos previos o estado inactivo de la enfermedad, que podrían haber introducido un sesgo en los resultados. Lo cierto es que, a pesar de la controversia creada, la radioterapia orbitaria se sigue considerando una opción terapéutica válida y eficaz en la fase activa de la OT<sup>44,55</sup> y se utiliza en la mayoría de los centros

en los que se tratan pacientes con OT. Asociada a glucocorticoides a dosis altas, se ha mostrado muy eficaz en el tratamiento de la neuropatía óptica compresiva<sup>52</sup>.

La radioterapia no es aplicable como monoterapia en casos urgentes, puesto que su efecto tarda entre 12 y 24 semanas en producirse. Su coste relativamente alto es otro aspecto a considerar<sup>56</sup>. Se administra mediante aceleradores lineales de supervoltaje<sup>45</sup>, y la dosis más empleada es de 20 Gy, repartidos en 5 sesiones diarias de 2 Gy por semana durante 2 semanas, aunque otros regímenes pueden ser igualmente eficaces<sup>46,57</sup>.

Las complicaciones de la radioterapia orbitaria son poco frecuentes. Entre ellas destaca la retinopatía por radiación, que además de ser muy infrecuente, está relacionada con errores en el cálculo de la dosis o con una técnica incorrecta<sup>58</sup>; también ha aparecido esta complicación en pacientes con diabetes mellitus<sup>59</sup>, y por ello se desaconseja el uso de la radioterapia orbitaria cuando el paciente es diabético. La incidencia aumentada de cataratas es otro de los infrecuentes efectos secundarios de esta técnica. En cuanto al riesgo de desarrollar tumores secundarios, inducidos por la radiación, no se ha comunicado ningún caso hasta la fecha en seguimientos a largo plazo<sup>60,61</sup>, a pesar de que este riesgo se ha cifrado en el 0,7%<sup>62</sup>. No obstante, debido a la larga latencia de este tipo de tumores, se desaconseja la administración de radioterapia orbitaria a personas menores de 35 años<sup>61</sup>.

### Cirugía

El tratamiento quirúrgico se descompone en 3 grupos de operaciones, que además deben realizarse de forma secuencial, por este orden: *a)* descompresión orbitaria; *b)* cirugía de los músculos, y *c)* cirugía de los párpados.

Salvo en situaciones urgentes, siempre es deseable realizar una cirugía programada una vez que el paciente está eutiroideo y tras unos 6 meses de estabilidad clínica de la enfermedad ocular<sup>63</sup>. Las indicaciones para una cirugía descompresiva orbitaria urgente son la neuropatía óptica, la subluxación del globo ocular y la ulceración corneal debida al exoftalmos. La descompresión quirúrgica se utiliza de forma programada cuando el paciente presenta como secuelas exoftalmos desfigurante o congestión y dolor en la órbita<sup>64</sup>.

*a)* Cirugía descompresiva: consiste en la extirpación parcial de 1 o más de las paredes óseas orbitarias; hay múltiples técnicas, con distintas vías de abordaje o trabajando sobre distintas paredes de la órbita<sup>65,66</sup>. Las distintas técnicas son en general muy eficaces, pero, sobre todo algunas de ellas, pueden provocar diplopia como principal complicación<sup>67,68</sup>. Otras posibles complicaciones son: pérdida de visión por isquemia, hematoma postoperatorio, cicatrices conjuntivales, pérdida de líquido cefalorraquídeo, neumóorbita, hipoestesia infraorbitaria e infecciones. El alcance de la reducción de la protrusión del globo ocular con la cirugía descompresiva



va depende del número de paredes óseas extirpadas, del tamaño de las periosteotomías y del grado de exoftalmos previo<sup>69</sup>. Otra forma de cirugía descompresiva es la extirpación de la grasa retroorbitaria<sup>70,71</sup>, pero se trata de un método más controvertido y menos utilizado que las técnicas de descompresión ósea.

b) La cirugía de los músculos extraoculares debe realizarse en caso de estrabismo primario, diplopia al leer o si la alteración ocular provoca un tortícolis doloroso, pero antes debe esperarse a comprobar que durante al menos 6 meses no hay cambios en la alteración de la motilidad ocular. Los resultados son buenos en más de un 75% de los casos, pero para ello a veces se precisa más de una intervención. Generalmente, los resultados de esta cirugía son peores cuando se ha requerido previamente una cirugía descompresiva<sup>72</sup>. Las posibles complicaciones de la cirugía de los músculos extraoculares son la retracción palpebral y el aumento del exoftalmos.

Si durante la espera para su operación el paciente está muy afectado por su aspecto, se puede mejorar el estrabismo de forma temporal inyectando en los músculos extraoculares toxina botulínica, con la cual se han obtenido buenos resultados<sup>73</sup>.

c) Tanto la cirugía descompresiva como la de los músculos extraoculares pueden repercutir negativamente sobre la posición de los párpados, por lo que la cirugía palpebral debe ser posterior a ambas. Las indicaciones de la cirugía de los párpados son el trastorno estético debido a la retracción palpebral y la exposición de la córnea. Los resultados son buenos en la mayoría de los casos<sup>74</sup>.

## Otros tratamientos

### *Análogos de somatostatina*

Basándose en la presencia de receptores de somatostatina en la órbita, se probó el tratamiento de la OT con análogos de somatostatina como octreótida subcutánea o lanreótida, y se comunicaron inicialmente buenos resultados<sup>75,76</sup>, pero se trataba de estudios no aleatorizados o con pocos pacientes; cuando se han llevado a cabo estudios bien diseñados, no se ha podido demostrar una clara eficacia de este tipo de tratamientos<sup>77,78</sup>. En función de estos datos, no parece justificado el tratamiento de la OT con análogos de somatostatina<sup>44</sup>.

### *Inmunoglobulinas intravenosas*

Puesto que las inmunoglobulinas a dosis altas por vía intravenosa se han mostrado útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, se ha probado su uso en la OT, y los resultados han sido superponibles a los de la prednisolona oral<sup>79</sup>. Los efectos secundarios de las inmunoglobulinas son poco frecuentes, pero su administración es laboriosa y son caras, por lo que su uso se limitará a casos en que otras terapias han fallado.

### *Ciclosporina*

La ciclosporina en monoterapia se ha mostrado menos eficaz que los corticoides por vía oral<sup>80</sup>, pero asociada a prednisona ha llegado a conseguir mejores resultados que la prednisona sola<sup>81</sup>. Por ello, no está indicado su uso en monoterapia, y más teniendo en cuenta sus efectos secundarios, pero su combinación con corticoides a dosis bajas puede constituir una alternativa si no hay respuesta a corticoides o cuando la radioterapia esté contraindicada.

### *Plasmaféresis*

Su utilidad en el tratamiento de la OT no ha sido demostrada, y en todo caso debe asociarse a corticoides para evitar un efecto rebote. Prácticamente, sólo se considera su uso cuando ha fallado el resto de terapias.

### *Otros*

Fármacos como la azatioprina, la ciamexona o la ciclofosfamida, o no han conseguido resultados terapéuticos o éstos han sido claramente inferiores a los de los corticoides<sup>35</sup>.

Entre los fármacos que podrían utilizarse en el futuro para el tratamiento de la OT podemos citar los antagonistas de las citocinas<sup>82,83</sup>, el nuevo análogo de somatostatina denominado SOM 230<sup>84</sup>, los antioxidantes<sup>85-87</sup> y los antagonistas de los receptores  $\gamma$  activados por el proliferador de los peroxisomas<sup>88</sup>.

## ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

En todos los pacientes con enfermedad de Graves-Basedow se debe tomar una serie de medidas preventivas encaminadas a disminuir en lo posible el desarrollo de una OT, como son abandonar el tabaquismo si el paciente es fumador, controlar lo antes posible la función tiroidea (evitando también el hipotiroidismo yatrogénico) y no utilizar el yodo radioactivo como tratamiento del hipertiroidismo (o asociar corticoides preventivos) en aquellos pacientes con riesgo alto de desarrollar una OT tras ese tratamiento<sup>89</sup>.

En los casos leves de OT, bastará con indicar unas medidas sencillas de apoyo, dirigidas principalmente a la protección del globo ocular; entre ellas podemos enumerar la utilización de gafas oscuras para evitar la exposición y la irritación de los globos oculares, el dormir con la cabecera de la cama elevada para disminuir el edema matutino, el uso de lágrimas artificiales ante síntomas de irritación del ojo y la utilización de lubricantes, así como la oclusión durante la noche con antifaces o gasas si existe lagofthalmos.

La decisión de tratar y la elección de la opción terapéutica dependerán de 2 variables fundamentales: la actividad y la intensidad de la oftalmopatía.

Se estima que si un tercio de los pacientes con OT no mejora con los tratamientos más eficaces es porque su enfermedad ocular está ya en una fase inactiva, con

fibrosis, que imposibilita la respuesta a medidas terapéuticas no quirúrgicas. Por otro lado, la mayor gravedad clínica de la oftalmopatía justifica que el tratamiento sea más agresivo.

**Actividad de la oftalmopatía**

Se han propuesto distintos métodos para estimarla:

a) Escala de actividad clínica: se suele utilizar la tabla elaborada expresamente en 1992 por un comité de 4 sociedades científicas y que tiene en cuenta 7 parámetros: dolor retrobulbar espontáneo, dolor al mover los ojos, eritema palpebral, inyección conjuntival, quemosis, engrosamiento de la carúncula y edema o plenitud palpebral. Se adjudica 1 punto por la existencia de cada una de estas manifestaciones clínicas y se considera que hay actividad cuando la suma es superior o igual a 4<sup>90</sup>.

b) Ecografía orbitaria: la inflamación muscular, y por tanto la actividad de la oftalmopatía, se asocia a la presencia de ecos de reflectividad baja<sup>91</sup>.

c) Resonancia magnética: el tiempo de relajación de los músculos extraoculares en T2 suele estar prolongado en la fase activa de la enfermedad<sup>92</sup>.

d) Gammagrafía con octeótida marcada: la captación está aumentada en muchos pacientes con enfermedad activa<sup>93</sup>.

Wiersinga y Prummel establecen como el método más fiable de estimación la coincidencia en el mismo paciente de una puntuación en la escala de actividad clínica superior o igual a 4, una duración de la OT inferior a 18 meses y la positividad de alguno de los métodos de imagen reseñados<sup>56</sup>.

La determinación de los niveles circulantes de distintos anticuerpos orbitarios podría constituir en el futuro un buen índice de actividad<sup>15</sup>, pero se precisan

más estudios en este sentido.

**Intensidad o gravedad de la oftalmopatía**

La estimación de la gravedad de la OT, si bien algo arbitraria, puede realizarse de forma práctica en función del grado de protrusión ocular, de las características de la diplopia y de la presencia o ausencia de neuropatía óptica<sup>5,15</sup>.

La tabla 1 recoge un método bastante sencillo de valorar la intensidad de la OT en función de estos 3 parámetros.

En cuanto a la elección del tratamiento, las medidas de apoyo son aplicables a todos los grados de intensidad y de actividad. En casos de moderada gravedad, si la oftalmopatía está en fase activa, se utilizarán corticoides, preferentemente por vía intravenosa, que se pueden asociar a radioterapia orbitaria; si está en fase inactiva, habrá que optar por la cirugía rehabilitadora.

La neuropatía óptica se puede tratar con glucocorticoides intravenosos, seguidos de glucocorticoides orales si hay mejoría o seguidos de descompresión quirúrgica si no se observa respuesta a los corticoides intravenosos; otra opción es aplicar directamente la cirugía descompresiva. En los demás casos de intensidad grave, se utilizará la cirugía, esperando a estar en la fase inactiva salvo que el tratamiento sea urgente. En caso de diplopia en fase activa, se puede recurrir a las inyecciones de toxina botulínica.

Estas indicaciones quedan recogidas en la tabla 2.

En los casos de intensidad moderada, en la fase activa no se utilizará la radioterapia en pacientes diabéticos ni en menores de 35 años. En los casos moderados pueden quedar tras el tratamiento inmunodepresor trastornos que requieran una cirugía rehabilitadora, pero ésta deberá retrasarse hasta que la oftalmopatía esté inactiva varios meses.

**TABLA 1. Estimación de la intensidad de la oftalmopatía tiroidea**

Intensidad	Exoftalmos*		Diplopia		Neuropatía óptica
Leve	≤ 20 mm	y/o	Sólo si cansancio		No
Moderada	21-23 mm	y/o	En mirada lateral, al frente o al leer		No
Grave	> 23 mm		(no aplicable)	o	Sí

\* Los límites normales para la oftalmometría varían según las razas.

**TABLA 2. Elección del tratamiento de la oftalmopatía tiroidea en función de la intensidad y de la actividad**

Intensidad	Actividad	Tratamiento
Leve	Activa/Inactiva	Medidas preventivas + medidas de apoyo
Moderada	Activa	Glucocorticoides IV u orales y/o radioterapia orbitaria <sup>a</sup>
Moderada	Inactiva	Cirugía rehabilitadora
Grave	Activa	Glucocorticoides + glucocorticoides orales, si mejoría Glucocorticoides i.v + cirugía descompresiva, si no mejoría o descompresión quirúrgica <sup>b</sup>
Grave	Inactiva	Cirugía (descompresiva, de los músculos, de los párpados)

<sup>a</sup>Se desaconseja el uso de la radioterapia en diabéticos y en menores de 35 años.

<sup>b</sup>Possibilidad de usar toxina botulínica en caso de diplopia mientras se espera la cirugía.

En aquellos casos en que existen distintas opciones válidas, las condiciones del entorno (mayor experiencia con un tratamiento concreto, disponibilidad de un cirujano experimentado, acceso a un servicio de radioterapia o no) serán las que inclinarán la balanza a favor de una de ellas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev.* 1993;14:747-93.
2. Bahn RS, Heufelder AE. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 1993;329:1468-75.
3. Bartley GB, Fatourech V, Kadmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, et al. The incidence of Graves' ophthalmopathy in Olmsted County, Minnesota. *Am J Ophthalmol.* 1995;120:511-7.
4. Perros P, Crombie AL, Kendall-Taylor P. Natural history of thyroid associated ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;42:45-50.
5. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev.* 2000;21:168-99.
6. Gerding MN, Terwee CB, Dekker FW, Koornneef L, Prummel MF, Wiersinga WM. Quality of life in patients with Graves' ophthalmopathy is markedly decreased: measurement by the medical outcome study instrument. *Thyroid.* 1997;7:885-9.
7. Wiersinga WM, Prummel MF, Terwee CB. Effects of Graves' ophthalmopathy on quality of life. *J Endocrinol Invest.* 2004;27:259-64.
8. Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid.* 2002;12:855-60.
9. Bahn RS. Understanding the immunology of Graves' ophthalmopathy: is it an autoimmune disease? *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29:287-96.
10. Salvi M, Zhang ZG, Haegert D, Woo M, Liberman A, Cadarso L, et al. Patients with endocrine ophthalmopathy not associated with overt thyroid disease have multiple thyroid immunological abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:89-94.
11. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Panicucci M, Pinchera A. Studies on the occurrence of ophthalmopathy in Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1989;120:473-8.
12. Bahn RS, Dutton CM, Natt N, Joba W, Spitzweg C, Heufelder AE. Thyrotropin receptor expression in Graves' orbital adipose/connective tissues: potential autoantigen in Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:998-1002.
13. Khoo DH, Ho SC, Seah LL, Fong KS, Tai ES, Chee SP, et al. The combination of absent thyroid peroxidase antibodies and high thyroid-stimulating immunoglobulin levels in Graves' disease identifies a group at markedly increased risk of ophthalmopathy. *Thyroid.* 1999;9:1175-80.
14. Gerding MN, Van der Meer JW, Broenink M, Bakker O, Wiersinga WM, Prummel MF. Association of thyrotropin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;52:267-71.
15. El-Kaissi S, Frauman AG, Wall JR. Thyroid associated ophthalmopathy: a practical guide to classification, natural history and management. *Intern Med J.* 2004;34:482-91.
16. Ajjan RA, Weetman AP. New understanding of the role of cytokines in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest.* 2004;27:237-45.
17. Sorisky A, Pardasani D, Gagnon A, Smith TJ. Evidence of adipocyte differentiation in human orbital fibroblasts in primary culture. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3428-31.
18. Wiersinga WM, Prummel MF. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: current understanding. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:501-3.
19. Starkey K, Heufelder A, Baker G, Joba W, Evans M, Davies S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in thyroid eye disease: contraindication for thiazolidinedione use? *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:55-9.
20. Vestergaard P. Smoking and thyroid disorders- a metaanalysis. *Eur J Endocrinol.* 2002;146:153-61.
21. Pfeilschifter J, Ziegler R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;45:477-81.
22. Shine B, Fells P, Edwards OM, Weetman AP. Association between Graves' ophthalmopathy and smoking. *Lancet.* 1990;335:1261-3.
23. Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Bartolomei MP, et al. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves' ophthalmopathy. *Ann Intern Med.* 1998;129:632-5.
24. Bartalena L, Wiersinga WM, Pinchera A. Graves' ophthalmopathy: state of the art and perspectives. *J Endocrinol Invest.* 2004;27:295-301.
25. Tallstedt L, Lundell G, Torring O, Wallin G, Ljunggren JG, Blomgren H, et al. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. *N Engl J Med.* 1992;326:1733-8.
26. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 1998;338:73-8.
27. Gorman CA. Therapeutic controversies. Radioiodine therapy does not aggravate Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:340-2.
28. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Lepira A, Pinchera A. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med.* 1989;321:1349-52.
29. Bartalena L, Tanda ML, Piantanida E, Lai A, Pinchera A. Relationship between management of hyperthyroidism and course of the ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest.* 2004;27:288-94.
30. Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP, Koornneef L, Berghout A, Van der Gaag R. Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy. *Arch Intern Med.* 1990;150:1088-101.
31. Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid.* 2002;12:855-60.
32. Pérez Moreiras JV, Coloma Bockos JE, Prada Sánchez MC. Orbitopatía tiroidea (fisiopatología, diagnóstico y tratamiento). *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2003;78:407-31.
33. Davies TF, Reed Larsen P. Thyrotoxicosis. En: Larsen, Kronenberg, Mehmed, Polonski, editores. Williams, Tratado de Endocrinología. Madrid: Elsevier España; 2004. p. 411-64.
34. Krassas GE, Heufelder AE. Immunosuppressive therapy in patients with thyroid eye disease: an overview of current concepts. *Eur J Endocrinol.* 2001;14:311-8.
35. Wiersinga WM, Prummel MF. An evidence-based approach to the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29:297-319.
36. Ebner R, Devoto MH, Weil D, Bordaberry M, Mir C, Martínez H, et al. Treatment of thyroid associated ophthalmopathy with periocular injections of triamcinolone. *B J Ophthalmol.* 2004;88:1380-6.
37. Mikita A, Mariak Z, Mysliwiec J. Injection of methylprednisolone directly into the extraocular muscles of eyes with disturbed motility secondary to Graves' ophthalmopathy. Preliminary report. *Endokrynol Pol.* 2005;56:168-73.
38. Weetman AP, Wiersinga WM. Current management of thyroid-associated ophthalmopathy in Europe. Results of an international survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;49:21-8.

39. Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, Pinchera A. Management of thyroid eye disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002; 29:S458-65.
40. Kendall-Taylor P, Crombie AL, Stephenson AM, Hardwick M, Hall K. Intravenous methylprednisolone in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *BMJ*. 1988;297:1574-8.
41. Marcocci C, Tanda ML, Manetti L. Intravenous and oral glucocorticoid therapy in patients with severe Graves' ophthalmopathy: Results of a randomized, single-blind, prospective study [resumen 207]. *J Endocrinol Invest*. 1999;22:104.
42. Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Rocchi R, et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3562-7.
43. Boulos PR, Hardy I. Thyroid-associated orbitopathy: a clinicopathological and therapeutic review. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004;15:389-400.
44. Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, Piantanida E, Lai A, Marino M, et al. An update on medical management of Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest*. 2005;28:469-78.
45. Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, Rocchi R, Mazzi B, Barbesino G, et al. Orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2002;12:245-50.
46. Kahaly GJ, Rosler HP, Pitz S, Hommel G. Low- versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:102-8.
47. Mourits MP, Van Kempen-Horteveld ML, García MB, Koppeschaar HP, Tick L, Terwee CB. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2000; 355:1505-9.
48. Prummel MF, Terwee CB, Gerding MN, Baldeschi L, Mourits MP, Blank L, et al. A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89: 15-20.
49. Prummel MF, Mourits MP, Blank L, Berghout A, Koornneef L, Wiersinga WM. Randomized double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet*. 1993;342:949-54.
50. Marcocci C, Marinó M, Rocchi R, Menconi F, Morabito E, Pinchera A. Novel aspects of immunosuppressive and radiotherapy management of Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest*. 2004;27:272-80.
51. Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L, Laddaga M, Lepri G, Andreani D, et al. Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;56:1139-44.
52. Cockerham KP, Kennerdell JS. Controversies in ophthalmology: does radiotherapy have a role in the management of thyroid orbitopathy? View 1. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:102-4.
53. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Bruno-Bossio G, Lepira A, Pinchera A. Orbital radiotherapy combined with high dose systemic glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy is more effective than radiotherapy alone: Results of a prospective randomized study. *J Endocrinol Invest*. 1991;14:853-60.
54. Gorman CA, Garrity JA, Fatourehchi V, Bahn RS, Petersen IA, Stafford SL, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology*. 2001;108:1523-34.
55. Wiersinga WM. Perspective- part III: retrobulbar irradiation in Graves orbitopathy: the Dutch experience. *Optical Plast Reconstr Surg*. 2002;18:175-6.
56. Wiersinga WM, Prummel MF. Graves' ophthalmopathy: a rational approach to treatment. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13:280-7.
57. Nakahara H, Noguchi S, Murakami N, Morita M, Tamaru M, Ohnishi T, et al. Graves ophthalmopathy: MR evaluation of 10-Gy vs 24-Gy irradiation combined with systemic corticosteroids. *Radiology*. 1995;196:857-62.
58. Kinyoun JL, Kalina RE, Brower SA, Mills RP, Johnson RH. Radiation retinopathy after orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy. *Arch Ophthalmol*. 1984;102:1473-6.
59. Wakelkamp IM, Tan H, Saeed P, Schinlgemann RO, Verbraak FD, Blank LE, et al. Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy: Is it safe? A long-term follow-up study. *Ophthalmology*. 2004;111:1557-62.
60. Schaefer U, Hesselmann S, Micke O, Schueller P, Bruns F, Palma C, et al. A long-term follow-up study after retro-orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52:192-7.
61. Marcocci C, Bartalena L, Rocchi R, Marino M, Menconi F, Morabito E, et al. Long-term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88:3561-6.
62. Akmansu M, Dirican B, Bora H, Gurel O. The risk of radiation-induced carcinogenesis after external beam radiotherapy of Graves' orbitopathy. *Ophthalmic Res*. 2003;35:150-3.
63. Mizen TR. Thyroid eye disease. *Semin Ophthalmol*. 2003; 18:243-7.
64. Bradley EA, Garrity JA. Surgical management of Graves' ophthalmopathy. *Endocrinologist*. 1999;9:371-8.
65. Chang EL, Bernardino CR, Rubin PA. Transcaruncular orbital decompression for management of compressive optic neuropathy in thyroid-related orbitopathy. *Plast Reconstr Surg*. 2003;112:739-47.
66. Graham SM, Brown CL, Carter KD, Song A, Nerad JA. Medial and lateral orbital wall surgery for balanced decompression in thyroid eye disease. *Laryngoscope*. 2003;113:1206-9.
67. Kalmann R, Mourits MP, Van der Pol JP, Koornneef L. Coronal approach for rehabilitative orbital decompression in Graves' ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol*. 1997;81:41-5.
68. Kasperbauer JL, Hinkley L. Endoscopic orbital decompression for Graves' ophthalmopathy. *Am J Rhinol*. 2005;19:603-6.
69. Kikkawa DO, Pompanich K, Cruz RC Jr, Levi L, Granet DB. Graded orbital decompression based on severity of proptosis. *Ophthalmol*. 2002;109:1219-24.
70. Trokel SL, Kazim M, Moore S. Orbital fat removal decompression for Graves' orbitopathy. *Ophthalmology*. 1993;100:674-82.
71. Adenis JP, Robert PY, Lasudry JG, Dalloul Z. Treatment of proptosis with fat removal orbital decompression in Graves' ophthalmopathy. *Eur J Ophthalmol*. 1998;8:246-52.
72. Ruttum MS. Effect of prior orbital decompression on outcome of strabismus surgery in patients with thyroid ophthalmopathy. *JAAPOS*. 2000;4:102-5.
73. Lyons CJ, Vickers SF, Lee JP. Botulinum toxin therapy in dysthyroid strabismus. *Eye*. 1990;4:538-42.
74. Mourits MP, Sasim IV. A single technique to correct various degrees of upper lid retraction in patients with Graves' orbitopathy. *Br J Ophthalmol*. 1999;83:81-4.
75. Krassas GE, Dumas A, Pontikides N, Kaltsas T. Somatostatin receptor scintigraphy and octreotide treatment in patients with thyroid eye disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;42:571-80.
76. Krassas GE, Kaltsas T, Dumas A, Pontikides N, Tollis G. Lanreotide in the treatment of patients with thyroid eye disease. *Eur J Endocrinol*. 1997;136:416-22.
77. Dickinson AJ, Vaidya B, Miller M, Coulthard A, Perros P, Baister E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of octreotide long-acting repeatable (LAR) in thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5910-5.
78. Wemeau JL, Caron P, Beckers A, Rohmer V, Orgiazzi J, Borson-Chazot F, et al. Octreotide (long acting release formulation) treatment in patients with Graves' orbitopathy: clinical re-



- sults of a four-month, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:841-8.
79. Kahaly G, Pitz S, Müller-Forell W, Hommel G. Randomized trial of intravenous immunoglobulins versus prednisolone in Graves' ophthalmopathy. *Clin Exp Immunol.* 1996;106:197-202.
  80. Prummel MF, Mourits MP, Berghout A. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 1989;321:1353-9.
  81. Kahaly G, Schrezenmeier J, Krause U, Schweikert B, Meuer S, Müller W, et al. Cyclosporin and prednisone vs prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *Eur J Clin Invest.* 1986;16:415-22.
  82. Bahn RS. Cytokines in thyroid eye disease: potential for anti-cytokine therapy. *Thyroid.* 1998;8:415-8.
  83. Paridaens D, Van den Bosch WA, Van der Loos TL, Krenning EP, Van Hagen PM. The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: a pilot study. *Eye.* 2005;19:1286-9.
  84. Boerlin V, Van der Hoek J, Beglinger Ch, Poon KW, Hartmann S, Dutreix C, et al. New insights on SOM 230, a universal somatostatin receptor ligand. *J Endocrinol Invest.* 2003;26:14-6.
  85. Bouzas EA, Karadimas P, Mastorakos G, Koutras DA. Antioxidant agents in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol.* 2000;129:618-22.
  86. Balazs C, Kiss E, Vamos A, Molnar I, Farid NR. Beneficial effect of pentoxifylline on thyroid associated ophthalmopathy (TAO): a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1999-2002.
  87. Finamor FE, Martins JR, Nakanami D, Paiva ER, Manso PG, Furlanetto RP. Pentoxifylline (PTX) – An alternative treatment in Graves' ophthalmopathy (inactive phase): assessment by a disease specific quality of life questionnaire and by exophthalmometry in a prospective randomized trial. *Eur J Ophthalmol.* 2004;14:277-83.
  88. Camp HS, Chaudhry A, Leff T. A novel potent antagonist of peroxisome proliferator-activated receptor gamma blocks adipocyte differentiation but does not revert the phenotype of terminally differentiated adipocytes. *Endocrinology.* 2001;142:3207-13.
  89. Wiersinga WM. Preventing Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 1998;338:121-2.
  90. Pinchera A, Wiersinga W, Glinoe D, Kendall-Taylor P, Koornneef L, Marcocci C, et al. Classification of eye changes of Graves' disease. *Thyroid.* 1992;2:235-6.
  91. Prummel MF, Suttrop-Schulten MS, Wiersinga WM, Verbeek AM, Mourits MP, Koornneef L. A new ultrasonographic method to detect disease activity and predict response to immunosuppressive treatment in Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology.* 1993;100:556-61.
  92. Utech CJ, Khatibnia U, Winter PF, Wulle KG. MRT2 relaxation time for the assessment of retrobulbar inflammation in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid.* 1995;5:185-93.
  93. Postema PT, Krenning EP, Wijngaarde R, Kooy PP, Oei HY, Van den Bosch WA, et al. [111In-DTPA-D-Phe1] octreotide scintigraphy in thyroidal and orbital Graves' disease: a parameter for disease activity? *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:1845-51.